

## Artykuł poglądowy

Joanna Drat-Gzubicka  
Hospicjum ZNMP w Chojnicach

# Schorzenia nerwowo-mięśniowe u pacjentów z chorobą nowotworową

## Część II. Uszkodzenie mięśni i złącza nerwowo-mięśniowego w chorobie nowotworowej

### Neuromuscular disorders in cancer patients

#### Part II. Muscle and neuromuscular junction damage in cancer patients

#### Streszczenie

W chorobie nowotworowej może dochodzić do uszkodzenia mięśni oraz złącza nerwowo-mięśniowego. Schorzenia te łatwo przeoczyć, ponieważ nakładają się na wyniszczenie, astenię oraz zanik mięśni z nieczynności. Diagnostyka schorzeń mięśni u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową jest trudna i często niemożliwa. Niektórym z opisanych poniżej schorzeń można zapobiec, część z nich można leczyć. Opiekując się chorym, który skarży się na osłabienie, należy rozważyć możliwość uszkodzenia mięśni.

*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2015; 9, 1: 8–15*

**Słowa kluczowe:** miopatia, miastenia, neuromiotonia

#### Abstract

Muscle and neuromuscular junction damage might develop in cancer patients. These conditions tend to be overlooked because they develop alongside cancer cachexia, asthenia and muscle atrophy. The diagnosis of muscle conditions in advanced cancer patients is difficult and often impossible. Some of the conditions described below can be prevented and some can be treated. Muscle damage must be taken into consideration while taking care of a patient suffering from fatigue.

*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2015; 9, 1: 8–15*

**Key words:** myopathy, myasthenia, neuromiotonia

Stopień i częstość uszkodzenia mięśni w chorobie nowotworowej są bardzo trudne do oceny. Chory ogólnie jest osłabiony i zmęczony. Jaka część tych dolegliwości jest spowodowana chorobą mięśni lub złącza nerwowo-mięśniowego — nie wiadomo. Procedury diagnostyczne są często zbyt uciążliwe i niedostępne dla chorego.

### Sarkopenia, kacheksja

Z wiekiem następuje utrata masy i siły mięśni. Proces ten nazywamy sarkopenią. Jeżeli poza starzeniem się nie występują inne czynniki wpływające na stan mięśni, to mówimy o sarkopenii pierwotnej. Wiele czynników może mieć wpływ na wystąpienie sarko-

**Adres do korespondencji:** lek. Joanna Drat-Gzubicka

Hospicjum ZNMP

ul. Strzelecka 89, 89–600 Chojnice

tel.: 52 396 21 75

faks: 52 396 09 24

e-mail: [asiadtrat72@poczta.onet.pl](mailto:asiadtrat72@poczta.onet.pl)



*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2015; 9, 1, 8–15*

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

penii wtórnej. Zaliczamy tu zaburzenia hormonalne, choroby przewlekłe, niedożywienie, polipragmatyzację.

Między 20. a 90. rokiem życia z odcinka L-S rdzenia kręgowego znika ok. 25% neuronów ruchowych. Dochodzi do demielinizacji aksonów oraz zmniejszenia liczby i średnicy zwłaszcza dużych aksonów unerwiających mięsień. Na skutek zmniejszenia liczby jednostek motorycznych nieuszkodzone jednostki powiększają się i dochodzi do remodelingu. Skutkiem tego może być zaburzona koordynacja ruchowa. Jednocześnie maleje częstotliwość potencjałów czynnościowych we włóknach, zmniejsza się średnica włókien typu II (szybkoprzewodzących). Ponadto zachodzi przebudowa synapsy — zakończenia aksonów kurczą się, część z nich nie dochodzi do receptorów, spada liczba pęcherzyków synaptycznych, a postsynaptyczne receptory acetylocholiny ulegają rozproszeniu [1].

U chorych na nowotwór często występuje wyniszczenie nowotworowe (kacheksja)

z towarzyszącą anoreksją. Kacheksja została zdefiniowana przez grupę ekspertów EAPC (*European Association for Palliative Care*) w 2011 roku jako wieloczynnikowy zespół, charakteryzujący się stałą utratą masy mięśni szkieletowych (z lub bez utraty masy tkanki tłuszczowej), którego nie można wyleczyć przez zwykłe wsparcie żywieniowe i prowadzi on do postępujących zaburzeń czynnościowych [2]. Kacheksja jest rozpoznawana u ponad 80% chorych w okresie poprzedzającym śmierć. Samo wyniszczenie jest bezpośrednią przyczyną śmierci ponad 20% chorych z nowotworem. Etiopatogeneza tego zespołu nie jest do końca poznana. Dochodzi do zaburzeń przyjmowania pokarmu, występują zaburzenia hormonalne i metaboliczne. Cytokiny (TNF-alfa, IL-1 i IL-6) biorące udział w odpowiedzi immunologicznej na nowotwór jednocześnie są stymulatorami zaburzeń metabolicznych [3]. Niemożność utrzymania masy ciała, mimo prawidłowego dostarczania kalorii, zależy przede wszystkim od upośledzenia mechanizmów adaptacyjnych efektywnego zużywania środków odżywczych dla zaspokojenia większych wydatków energetycznych u chorych na złośliwy nowotwór.

W celu utrzymania prawidłowego stężenia glukozy we krwi zwiększa się rozpad białek oraz tłuszczów z często towarzyszącą insulinoopornością. W wątrobie dochodzi do glukoneogenezy, niewydolności gromadzenia glukozy w mięśniach oraz zwiększonej proteolizy.

Utrata masy ciała spowodowana jest podwyższonym katabolizmem dotyczącym zarówno tkanki tłuszczowej, jak i tkanek beztłuszczowych (głównie mięśni) [4].

W wyniszczeniu nowotworowym dochodzi do atrofii włókien mięśniowych, inwazji fagocytów

w mięśniach i rozprzestrzeniania się tkanki łącznej. Zmiany te prowadzą do redukcji siły mięśniowej, co w konsekwencji może powodować poczucie ogólnego osłabienia.

Kacheksji i anoreksji towarzyszy zwykle astenia — znużenie, obecnie zwana zmęczeniem związanym z chorobą nowotworową (CRF, *cancer-related fatigue*). Zmęczenie najczęściej towarzyszy chorobie nowotworowej płuc (37–78%), piersi (28–91%), najrzadziej (> 15%) rakowi prostaty. Po chemioterapii 76% chorych skarży się na osłabienie, inne dolegliwości występują rzadziej. **Astenia prawdopodobnie jest najczęściej występującym i najbardziej obniżającym jakość życia objawem choroby nowotworowej** [5].

Kolejnym zaburzeniem pracy mięśni w chorobie nowotworowej jest zanik mięśni z nieczynności. Samo unieruchomienie chorego na dłużej niż kilka dni, przy zwiększonym poziomie katabolizmu

(jak u chorych na nowotwór) może prowadzić do zaniku mięśni. Stopień zaniku zależy od wcześniejszego stanu zdrowia. Dodatkowo unieruchomieniu często towarzyszy infekcja i związane z nią interleukiny, które powodują wzrost degradacji białek mioblastów.

**Sarkopenia, zanik mięśni z nieczynności, jak i wyniszczenie nowotworowe, nie są miopatią sensu stricto i nie powinny być rozpatrywane jako niezależna jednostka chorobowa, ale jako podstawa, na którą nakładają się inne schorzenia, jak na przykład miopatia.**

## Miopatie toksyczne

### Miopatia sterydowa

Miopatia jest drugim, po kandydozie jamy ustnej, najczęściej występującym objawem ubocznym stosowania leków sterydowych [6].

Mechanizm powstania miopatii sterydowej jest złożony. W ciężkiej formie występuje z częstością od 2,4% do 21%, łagodnych przypadków jest więcej. Występuje głównie po fluorowanych glikokortykosteroidach, jak dexametazon, triamcynolon i betametazon, rzadziej u pacjentów stosujących sterydy krócej niż 4 tygodnie. Sterydy aktywują szlaki metaboliczne rozpadu białek. Rozpad ten odbywa się z powodu uaktywnienia układu ubikwityna-proteasomy, układu lizosomów oraz układu zależnego od wapnia — kalpajny. Następnie dochodzi do zmniejszenia syntezy białek z powodu zahamowania transportu aminokwasów do komórki mięśniowej, zmniejszenia działania insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) oraz obniżenia poziomu miogeniny. Dodatkowymi czynnikami powodującymi uszkodzenie mięśni są: dysfunkcja mitochondriów oraz obniżenie poziomu potasu i fosforanów w surowicy [7].

U osób przyjmujących przewlekłe sterydy, otrzymujących doustnie ponad 40 mg prednizonu na dobę, częstość osłabienia mięśni wynosi 50%. Według innych autorów wyraźna jest zależność pomiędzy całkowitą dawką, a nie średnią dzienną dawką i długością leczenia [8].

Klinicznie miopatia sterydowa może przebiegać w sposób gwałtowny, ostry lub jako schorzenie przewlekłe. U chorych nowotworowych zwykle przyjmuje tę drugą postać i łatwo może zostać przeoczona. Dochodzi do postępującego osłabienia mięśni proksymalnych, głównie obręczy biodrowej, w mniejszym stopniu ramion.

Czynnikami predysponującymi są: podeszły wiek, schorzenia układu oddechowego oraz brak aktywności fizycznej, a także niedobory pokarmowe i infekcje.

Rozpoznanie jest głównie kliniczne, gdyż badania laboratoryjne rzadko pokazują podwyższone poziomy enzymów mięśniowych, a zmiany miogenne widoczne są w EMG dopiero w późnych stadiach. Badanie histopatologiczne pokazuje atrofię włókien typu IIB bez odczynu zapalnego.

W leczeniu stosuje się maksymalne zmniejszenie dawki sterydów, zamianę na preparaty niefluorowane, aktywność fizyczną, dietę bogatobiałkową. Eksperymentalne metody leczenia obejmują IGF-1, kreatynę, glutaminę i androgeny.

Jednocześnie, w przeciwieństwie do swojego działania miopatycznego, sterydy poprzez działanie centralne — euforyzujące, mogą zmniejszać uczucie osłabienia u chorych.

### Inne miopatie toksyczne i polekowe

Miopatia może wystąpić u chorych, u których guz wydziela hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*; głównie w drobnokomórkowym raku płuca). Podwyższony poziom ACTH powoduje uszkodzenie złącza nerwowo-mięśniowego i spadek poziomu potasu. Dlatego może być niezależnym od poziomu kortykosteroidów czynnikiem miopatycznym.

W ostatnich latach wielu chorych, niezależnie od obecności nowotworu, przyjmuje statyny. Leki te mogą spowodować martwiczą miopatię (opisaną poniżej). Tego typu objawy obserwowano również po winkrystynie i oksaliplatynie.

### Miopatie metaboliczne i spowodowane zaburzeniami elektrolitowymi

Miopatia może wystąpić w nadczynności tarczycy i niedoczynności przytarczyc. **Silnym czynnikiem uszkadzającym mięśnie jest hipokaliemia** (zwłaszcza przy stężeniu potasu < 2 mmol/l). Mechanizm powstania takiej miopatii jest niejasny.

Duży niedobór potasu może wystąpić w wyniku leczenia środkami przeczyszczającymi, moczopędnymi, mineralokortykoidami i litem, a także u alkoholików i w chorobach nerek.

Znaczna hipokaliemia może wystąpić u chorych, u których nowotwór wydziela ACTH.

Innym czynnikiem miopatycznym jest hipermaгнеzemia.

## Miopatie paraneoplastyczne

### Miopatie zapalne

Ponad 50% pacjentów chorych na zapalenie skórno-mięśniowe (DM, *dermatomyositis*), idiopatyczne zapalenie mięśni (PM, *polymyositis*) lub wtórne zapalenie mięśni (IBM, *inclusion body myositis*) ma rozpoznany nowotwór już przed ich wystąpieniem. **Zarówno onkolodzy, jak i lekarze opieki paliatywnej winni o tej możliwości pamiętać.**

### Dermatomyositis

Nowotwory zwykle istnieją już w okresie wystąpienia DM lub pojawiają się w ciągu 3 lat, chociaż zdarzają się przypadki, w których choroba nowotworowa wyprzedza zapalenie.

Choroba nowotworowa towarzyszy 24% chorych na DM. Najczęściej są to nowotwory nosogardła (23%), płuc (15%), sutka (15%), jajnika (8%), jelita grubego (5%), żołądka (5%) i wątroby (3%) [9]. Ryzyko nowotworu jest wyższe u starszych chorych, płeć nie odgrywa roli.

Ryzyko nowotworu współistniejącego z DM zwiększają świąd, utrzymujące się owrzodzenia martwicze nad stawami oraz osutka pęcherzowa, a także oporność na terapię, osłabienie mięśni dystalnych, oddechowych oraz dysfagia.

Szczególnym markerem DM z towarzyszącym nowotworem jest autoprzeciwciało reagujące z 155 i 140-kDa białkiem jądrowym (155/140 *antibody*). Jest ono obecne u 71% z nowotworowym podłożem DM i tylko u 11% chorych nienowotworowych.

Badanie histopatologiczne wykazuje cechy zapalenia naczyń mięśni. Stwierdza się obrzęk i wakuolizację komórek śródbłonna prowadzącą do hipowaskularyzacji zajętych włókien mięśniowych. W nieco późniejszym okresie pojawiają się nacieki zapalne z makrofagów i limfocytów, z przewagą limfocytów B. Cechą charakterystyczną zapalenia skórno-mięśniowego jest występowanie *perifascicular atrophy* (75%), która polega na utracie zewnętrznych miofibrilli w wyniku mikrozawałów we włóknach mięśniowych. Niektóre włókna ulegają nekrozie [10].

Przebieg DM może być różny: ostry (gwałtowny z rabdomiolizą), podostry lub przewlekły. Zwykle

jako pierwsze pojawiają się zmiany skórne. Objawy mięśniowe mogą mieć różne nasilenie, od niedużych niedowładów, po porażenia czterokończynowe. Zajęte są głównie mięśnie proksymalne. Osłabieniu mięśni towarzyszy bolesność. Charakterystycznym, choć nieczęstym, objawem klinicznym jest opadanie głowy. Objawom skórnym i mięśniowym mogą towarzyszyć powikłania z innych narządów, najczęściej zapalenie mięśnia sercowego i zwłóknienie płuc. Objawy kliniczne zmniejszają się, jeżeli leczenie nowotworu jest skuteczne, a pogarszają się przy nawrotach.

Objawom towarzyszy wzrost aktywności kinazy kreatynowej oraz transaminaz w surowicy.

Obraz elektromiograficzny charakteryzuje się bogatą czynnością spoczynkową, miogennymi parametrami jednostek ruchowych i nadmierną rekrutacją jednostek ruchowych podczas wysiłku.

Leczeniem z wyboru są doustne glikokortykosteroidy. W razie niepowodzenia takiej terapii można stosować azatioprynę, metotreksat lub dożylnie immunoglobuliny.

### **Polymyositis**

Ryzyko podłoża nowotworowego PM jest mniejsze niż dla DM i wynosi ono ok. 10%. Nowotwory towarzyszące PM są różne, żaden nie dominuje. Podobnie jak w DM częstość występowania nowotworu jest wyższa u osób starszych. Obraz patologiczny zapalenia wielomięśniowego, w przeciwieństwie do DM, charakteryzuje się wczesnymi naciekami zapalnymi, które obejmują włókna mięśniowe (endomysium), a rzadziej okolicę okołonaczyniową. Nacieki zapalne składają się z makrofagów i limfocytów, głównie T. Miejsce włókien, które zanikły, wypełnia tkanka łączna. *Polymyositis* zwykle przebiega przewlekłe, objawy mięśniowe, laboratoryjne i elektromiograficzne są podobne jak w DM. Podobne jest również leczenie.

### **Inclusion body myositis**

Wtrętowe zapalenie mięśni zostało opisane po raz pierwszy w 1967 roku. Początkowo było uważane za bardzo rzadką, ale obecnie uważa się, że jest to najczęstsza nabyta miopatia po 50. roku życia. Około 15% chorych na IBM choruje również na nowotwór.

Nacieki zapalne w IBM są podobne do występujących w zapaleniu wielomięśniowym. Jednak w obrazie patologicznym IBM stwierdza się występowanie zasadochłonnych wtrętów zlokalizowanych wokół wakuoli, kwasochłonnych wtrętów cytoplazmatycznych oraz drobnych depozytów amyloidowych w obrębie wakuoli i wokół nich.

Obraz kliniczny wtrętowego zapalenia mięśni jest inny niż opisanych powyżej miopatiach zapalnych. Występuje symetryczny zanik mięśni przedramienia

z osłabieniem siły zginaczy i prostowników palców. Dochodzi do znacznego zaniku mięśni czworogłowych oraz osłabienia siły zginaczy grzbietowych stóp. Przebieg jest przewlekły, prowadzi do znacznego upośledzenia ruchowego. W ciężkich przypadkach obserwuje się dysfagię, zajęcie mięśni karku i niewydolność oddechową [11].

W badaniach dodatkowych aktywność kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*) jest prawidłowa lub nieznacznie podwyższona. Badanie elektromiograficzne wykazuje cechy zapisu mieszanego, współistnienie zmian neurogennych i miogennych. Próby leczenia immunosupresyjnego tej choroby nie przynoszą rezultatów, pozostaje jedynie leczenie usprawniające.

### **Ostra martwiczca miopatia**

Schorzenie to zostało opisane pierwszy raz w 1969 roku. W przeciwieństwie do miopatii zapalnych jest schorzeniem bardzo rzadkim. W badaniu retrospektywnym, przeprowadzonym w Klinice Mayo, w ciągu 10 lat zaobserwowano jedynie 4 przypadki [12].

Kryteria zespołu paranowotworowego spełnia 45% przypadków. Nowotwory związane z tą miopatią to gruczolakoraki przewodu pokarmowego i gruczołu krokowego, raki pęcherza moczowego, sutka i niedrobnokomórkowy rak płuca [13].

W związku z powszechnym używaniem statyn częstość występowania martwiczey miopatii, zwłaszcza u osób starszych, będzie wzrastać. Dlatego odsetek schorzenia, jako zespołu paranowotworowego, będzie mniejszy [14].

W badaniu patologicznym obserwuje się martwicę włókien mięśniowych (od 8% do 100%), średnio ok. 50%, podczas gdy w zapalnych miopatiach paranowotworowych martwica włókien nie przekracza 3%. Nacieki zapalne nie występują lub są niewielkie, w postaci makrofagów i limfocytów T zlokalizowanych w pobliżu martwiczych włókien.

Niewielki odczyn zapalny sugeruje, że schorzenie to może być miopatią toksyczną, jednak odpowiedź na sterydy i immunoglobuliny przemawia za procesem immunologicznym.

Klinicznie miopatia martwicza manifestuje się jako narastający w ciągu 1–3 miesięcy niedowład mięśni ksoicznych, od łagodnego osłabienia do tetraplegii. Czasami objęte zostają mięśnie twarzy, gałkoruchowe lub oddechowe. Może również postępować gwałtownie z rabdomiolizą. Charakterystyczna jest bardzo wysoka aktywność CK, która nie musi korelować z ciężkością stanu klinicznego.

W leczeniu stosowane są sterydy, immunoglobuliny. Pojawiło się również kilka doniesień o skuteczności cetuximabu [15]. Rokowanie jest trudne, ponieważ przebieg kliniczny tej miopatii nie koreluje z postępem

lub remisją choroby nowotworowej. Choroba może postępować i nie odpowiadać na leczenie, ale z drugiej strony, nawet pomimo masywnej martwicy może dojść do całkowitego wyzdrowienia [16].

### Inne uszkodzenia mięśni towarzyszące chorobie nowotworowej

Przerzuty nowotworowe mogą pojawiać się w mięśniach, choć dochodzi do tego stosunkowo rzadko na przykład w raku nerki czy żołądka [17]. Radioterapia może wywołać lokalnie zapalenie mięśni (*radiation-recall phenomenon*), występujące zwłaszcza, gdy radioterapii towarzyszyła chemioterapia karboplatiną i paklitakselem lub gemcytabiną [18]. Objawy pojawiają się około 3 miesięcy po zakończeniu radioterapii. Klinicznie obserwuje się wówczas zaczerwienienie i obrzęk skóry, a w badaniu obrazowym (tomografii komputerowej (TK; ang. CT, *computed tomography*) lub rezonansie magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) obrzęk mięśnia.

Innym powikłaniem po radioterapii, jeśli dotyczyła szyi, mogą być zaburzenia połykania. Są one spowodowane uszkodzeniem mięśni krtani i postępującym ich włóknieniem.

### Pierwotne nowotwory wywodzące się z mięśni poprzecznie prążkowanych

Pierwotne nowotwory, wywodzące się z mięśni poprzecznie prążkowanych, występują rzadko, głównie u dzieci między 2. a 5. rokiem życia. Mięsak prążkowanokomórkowy (RMS, *rhabdomyosarcoma*) stanowi 7% wszystkich nowotworów u dzieci do 15. roku życia. Histologicznie wyróżnia się trzy typy tego nowotworu. Typ zarodkowy (*embryonal rhabdomyosarcoma*) i typ pęcherzykowy (*alveolar rhabdomyosarcoma*) występują u dzieci. U dorosłych zdarza się postać pleomorficzna (*pleomorphic rhabdomyosarcoma*), głównie w rejonie dużych mas mięśniowych. Najwięcej zachorowań zdarza się po 40. roku życia. W tym przypadku rokowanie jest złe, większość chorych umiera przed upływem 3 lat od podjęcia leczenia [19].

## Uszkodzenia złącza nerwowo-mięśniowego

### *Myasthenia gravis* (choroba Erba-Goldflama)

Miastenia (MG, *myasthenia gravis*) jest schorzeniem złącza nerwowo-mięśniowego. Zachorowalność na to schorzenie wynosi 15 przypadków na milion, a chorobowość 70–140 przypadków na milion, natomiast 15% chorych na miastenię ma grasiczaka. Są to głównie chorzy starsi, w wieku powyżej 50 lat. W przypadkach związanych z grasiczakiem można

miastenię zaliczyć do zespołów paranowotworowych. Występuje ona wówczas z równą częstością u obu płci, w przeciwieństwie do miastении bez nowotworu, na którą częściej chorują kobiety. Nie stwierdzono korelacji miastении z nowotworami pozagracicznymi.

Istotą choroby jest blok postsynaptyczny wywołany przez przeciwciała przeciwko receptorom acetylocholino (AChR, *acetylcholine receptor*). Wtórnie dochodzi do destrukcji i zmniejszenia liczby czynnych receptorów.

W 4% przypadków objawy miastении występują dopiero po usunięciu grasiczaka [20]. U 40% chorych, u których nie stwierdzono przeciwciał AChR stwierdza się przeciwciała anty-MuSK (*muscle-specific tyrosine kinase*). W tej grupie chorych patologia grasicy jest bardzo rzadka.

W przeciwieństwie do innych form miastении w zespole paranowotworowym wielu chorych ma również przeciwciała przeciw titinie i ryanodynie. Występują one odpowiednio w 95% i 70% paraneoplastycznych miastении, 10% i 0% w miastении o wczesnym początku i 58% i 14% w miastении o późnym początku. Wynika z tego, że stwierdzenie obecności wyżej wymienionych przeciwciał jest wiarygodnym wskaźnikiem wystąpienia, towarzyszącego miastении, grasiczaka [9, 21]. Klinicznie miastenia objawia się nużliwością mięśni, to znaczy początkowo prawidłowa siła mięśniowa wyczerpuje się w trakcie ćwiczenia. Objawy mogą powodować wyraźną niesprawność, zwłaszcza w postaciach kończynowych lub opuszkowych, ale mogą również być zwiewne, na przykład cichnący głos w trakcie rozmowy lub narastające podczas czytania двоение obrazu, ustępujące po przerwie. Nużliwość mięśni zwykle nasila się w godzinach wieczornych.

Często objawy miastении interpretowane są jako depresja, zwłaszcza u chorego z rozpoznaną chorobą nowotworową.

Pacjentów z MG z przeciwciałami przeciw ryanodynie charakteryzuje klinicznie większa częstość wciągnięcia mięśni szyi niż kończyn. Prowadzi to do wniosku, że u miastеника z opadaniem głowy występuje duże ryzyko nowotworu grasicy.

Miastenię możemy potwierdzić za pomocą elektrostymulacyjnej próby nużliwości (prawidłowej amplitudy pierwszej odpowiedzi, dekrementu pola i amplitudy kolejnych odpowiedzi i nasilenia dekrementu po stymulacji tężcowej), oznaczając poziom przeciwciał lub klinicznie — obserwując reakcję mięśni na podanie chlorku edrofonium.

W leczeniu objawowym postępujemy, tak jak u chorego bez nowotworu. Zwykle początkowo uzyskujemy dobry efekt stosując pirydostygminę lub ambenonium, ewentualnie w połączeniu z prednizonem. W okresach zaostrzeń może wystąpić



przełom miasteniczny lub cholinergiczny wymagający intubacji i wspomagania oddechu. Owe przypadki są wskazaniem do zastosowania plazmaferezy, immunoglobulin lub metylprednizolonu. Oczywiście konieczne jest leczenie choroby podstawowej — grasiczka. **Bardzo ważnym aspektem leczenia chorego z miastenią jest kontrola wszystkich przyjmowanych leków i wykluczenie tych, które mogą nasilać nużliwość mięśni.**

## Zespół Lamberta-Eatona

Zespół Lamberta-Eatona (LEMS, *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*) jest kolejnym schorzeniem złącza nerwowo-mięśniowego, które zaliczany do zespołów paraneoplasycznych. Nowotwór towarzyszy LEMS w 50–60% przypadków, głównie rakowi drobnokomórkowemu płuca, rzadko rakowi sutka, gruczolowi krokowego, żołądka i jelita grubego. Zachorowalność na LEMS (w Holandii) wynosi ok. 0,75 przypadku na milion, a chorobowość ok. 3,5 przypadku na milion [22].

Mechanizm bloku nerwowo-mięśniowego w tym zespole jest presynaptyczny. Przeciwciała skierowane są przeciwko bramkowanym potencjałom kanałom wapniowym (VGCC, *voltage-dependent calcium channels*) zlokalizowanych w zakończeniach nerwowych. Występują one u ponad 90% chorych, zarówno z towarzyszącym nowotworem, jak i bez nowotworu. Choroba częściej dotyka mężczyzn. Zespół ten może współistnieć z miastenią.

Klinicznie manifestuje się triadą objawów: proksymalnym osłabieniem mięśni, zniesieniem odruchów ścięgnistych i objawami wegetatywnymi — najczęściej suchością w ustach (chory chodzi z butelczką płynu i ciągle popija), ale także impotencją, zaparciami, zmniejszoną potliwością i hipotonią [23].

Diagnostyka wymaga oznaczenia poziomu przeciwciał anti-VGCC i wykonania elektrostymulacyjnej próby nużliwości, w której można zaobserwować niską wyjściową amplitudę odpowiedzi M i tak zwane torowanie, czyli wzrost amplitudy kolejnych odpowiedzi podczas stymulacji tężcowej (zapis podobny do zatrucia jadem kielbasianym).

Próba usunięcia nowotworu jest pierwszym krokiem leczenia. Poza tym można stosować pirydostygmę oraz 3,4-diaminopirydynę (nieдоступną w Polsce) lub plazmaferezę i immunoglobulinę.

## Zespoły miasteniczne pochodzenia hormonalnego

Objawy nużliwości mięśni mogą towarzyszyć nadczynności tarczycy lub niedoczynności nadnerczy.

## Zespoły miasteniczne polekowe

Antybiotyki aminoglikozydowe (neomycyna, streptomycyna, kanamycyna) oraz polipeptydowe (kolistyna, polimyksyna B) mogą powodować objawowy blok transmisji nerwowo-mięśniowej u pacjentów bez wcześniej znanej choroby złącza lub nasilać objawy miastenii. Mogą też ułatwiać wystąpienie miopatii sterydowej.

Do innych leków zaburzających transmisję nerwowo-mięśniową należą teofilina, beta-blokery oraz leki zwiotczające (mogące wywołać tzw. przedłużoną blokadę złącza).

Zespół miasteniczny może wystąpić również po przeszczepie szpiku kostnego.

## Inne schorzenia nerwowo-mięśniowe

### Zespół sztywnego człowieka

Zespół sztywnego człowieka (SMS, *stiff-man syndrome*) jest bardzo rzadkim schorzeniem (1 przypadek na milion), opisanym w 1956 roku [24]. Tylko 5% pacjentów z tym zespołem towarzyszy choroba nowotworowa (rak sutka lub drobnokomórkowy rak płuca). Markerem laboratoryjnym tego schorzenia jako zespołu paranowotworowego są przeciwciała przeciw amfifizynie, białku biorącym udział w formowaniu pęcherzyków presynaptycznych [25]. Dla osób z SMS, niezwiązanym z chorobą nowotworową, charakterystyczne są przeciwciała anti-GAD.

Klinicznie SMS przebiega ze sztywnością i bólami mięśni osiowych (przykręgosłupowych) oraz proksymalnych mięśni kończyn powodując osobliwy chód i spowolnienie ruchów. Szyja sprawia wrażenie „wtulonej” w ramiona. Na sztywność nakładają się kurcze mięśni. Sztywność ulega zmniejszeniu podczas snu i znieczulenia ogólnego. Dodatkowym objawem SMS jest nadmierna reakcja na przestraszenie (*startle syndrome*), czyli nieadekwatna reakcja na słaby bodziec (np. na wołanie lub dotknięcie) w postaci silnego szarpnięcia dużych grup mięśni, co może doprowadzić do upadku.

Najskuteczniejszym lekiem jest diazepam (relanium) w dużych dawkach, można stosować również plazmaferezę.

## Inne objawy związane z mięśniami u chorych nowotworowych

### Kurcze mięśniowe

Kurcze to przejściowe, mimowolne skurcze mięśnia lub grupy mięśni, występujące najczęściej w nocy. Wywołują bolesne zgięcie w stawie skokowym i palcach stopy. Inicjowane są w zakończeniach nerwów obwodowych lub połączeniach nerwowo-mięśniowych. Pojawiają się w chorobie dolnego motoneuronu, zaburzeniach metabolicznych (mocznic, cięży,

marskości wątroby, niedoczynności tarczycy, niewydolności nadnerczy), szybkim zmniejszeniu objętości zewnątrzkomórkowej (poceniu, hemodializie, biegunce, wymiotach, terapii diuretykami), w zespołach wrodzonych, jako efekt uboczny leków, a u osób w podeszłym wieku — bez uchwytnej przyczyny.

W leczeniu można stosować: karbamazepinę 100–200 mg/na noc, gabapentynę 300 mg/noc oraz witaminę E 1000 jednostek/noc [26].

### Neuromiotonia (zespół Isaacs)

Neuromiotonia jest zespołem opisanym w 1961 roku przez Isaacs. Może być schorzeniem dziedzicznym lub nabytym. Wśród pacjentów chorych na neuromiotonię, 20% ma również nowotwór, najczęściej grasiczaka lub drobnokomórkowego raka płuca.

Zespół Isaacs jest schorzeniem bardzo rzadkim, brak danych epidemiologicznych.

Patologia związana jest z obecnością przeciwciał przeciw kanałom potasowym zlokalizowanym w zakończeniach nerwowych (VGKC, *voltage-gated potassium channel*). Przeciwciała charakterystyczne dla neuromiotonii nie są skierowane bezpośrednio przeciwko tym kanałom, ale przeciwko Caspr2 (*contactin-associated protein-2*), białku wchodzącemu w skład kompleksu VGKC. Neuromiotonię z towarzyszącymi objawami z ośrodkowego układu nerwowego nazywamy zespołem Morvana. Neuromiotonia, zwłaszcza związana z patologią grasicy, może towarzyszyć miastonii.

Schorzenie klinicznie charakteryzuje się sztywnością mięśni w wyniku stałej, spontanicznej czynności włókien mięśniowych. Występują częste kurcze mięśniowe, które mogą być bardzo bolesne. Widoczne może być „falowanie” mięśni. Objawy pogarszają się pod wpływem wysiłku i zimna.

Rozpoznanie neuromiotonii opiera się na badaniu elektrofizjologicznym. W mięśniach widoczna jest ciągła, nasilona czynność spontaniczna obejmująca miokimie, multiplety i wyładowania miotoniczne. Zazwyczaj skuteczne jest leczenie objawowe lekami przeciwpadaczkowymi. W ciężkich przypadkach można zastosować plazmaferezę lub leki immunosupresyjne.

### Fibromialgia

Fibromialgię można rozpoznać, kiedy występują przewlekłe obustronne bóle mięśni, trwające ponad 3 miesiące, z obecnością punktów wrażliwych na ucisk (minimum 10 spośród 18) oraz jeden z dodatkowych objawów takich jak: zaburzenia snu, zmęczenie, sztywność poranna, bóle i zawroty głowy, stany podgorączkowe. Obecnie fibromialgia, dotycząca nawet 2% populacji, zaliczana jest do chorób reumatycznych. Pomimo wcześniejszych doniesień **nie potwierdzono związku fibromialgii z chorobą nowotworową** [27].

## Podsumowanie

W części schorzeń nerwowo-mięśniowych, na przykład w miastonii czy kurczach mięśniowych, można uzyskać wyraźną poprawę. Jednakże leczenie wielu zaburzeń nerwowo-mięśniowych jest bardzo trudne lub niemożliwe. Dlatego szczególną wagę należy przyłożyć do profilaktyki.

Wskazówki dotyczące postępowania profilaktycznego u pacjentów z chorobą nowotworową:

- stosowanie sterydów w najmniejszych skutecznych dawkach,
- odstawienie statyn,
- szybkie leczenie infekcji,
- szybka korekta zaburzeń elektrolitowych i metabolicznych,
- niedopuszczenie do zaniku mięśni z nieczynności (umiarkowana, racjonalna rehabilitacja),
- troska o prawidłowe odżywianie,
- szybka diagnostyka potencjalnie uleczalnych schorzeń.

## Piśmiennictwo

1. Strzelecki A., Ciechanowicz R., Zdrojewski Z. Sarkopenia wieku podeszłego. *Gerontologia Polska* 2011; 19: 3–4, 134–145.
2. Fearon K., Strasser F., Anker S.D. i wsp. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 489–495.
3. Krzakowski M. Zespoły paranowotworowe. *Polska Medycyna Paliatywna* 2002; 1: 57–66.
4. Jarosz J., Hagmajer E. Wyniszczenie nowotworowe — zespół kacheksja — anoreksja — astenia. W: *Podstawy opieki paliatywnej*. de Walden-Gałuszko K. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004: 113.
5. Hofman M., Ryan J., Figueroa-Moseley C. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* 2007; 12: 4–10.
6. Hardy J.R., Rees E., Ling J., Burman R., Feuer D., Broadley K., Stone P. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. *Annals Of The Academy Of Medicine, Singapore* 1993; 22: 516–517.
7. Gupta A., Gupta Y. Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17: 913–916.
8. Sieb J.P., Gillesen T. Iatrogenic and toxic myopathies. *Muscle Nerve* 2003; 27: 142–156.
9. Baer A.N. Paraneoplastic muscle disease. *Rheum Dis Clin N Am.* 2011; 37: 185–200.
10. Selmaj K. Miopatie zapalne — zaburzenia immunologiczne i problemy diagnostyczno-lecznicze. W: *Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób mięśni*. Drozdowski W. (red.). Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Liszki 2004: 73–77.
11. Fidziańska-Dolot A. Wtrętowe zapalenie mięśni — W: *WZM. Choroby nerwowo-mięśniowe*. Hausmanowa-Petrusewicz I. (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2005: 241–243.
12. Levin M.I., Mozaffar T., al-Lozi M.T., Pestronk A. Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. *Neurology* 1998; 50: 764–767.
13. Sampson J.B., Smith S.M., Smith A.G. i wsp. Paraneoplastic myopathy: response to intravenous immunoglobulin. *Neuromuscular Disorders* 2007; 17: 404–408.
14. Khan S., Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis and autoimmune necrotizing myopathy: Clinical features. *Rheum Dis Clin N Am.* 2011; 37: 143–158.

15. Galeni E., Bonakis A., Christodoulou Ch., Klouvas G., Angeliki D., Skarlos D. Can cetuximab affect paraneoplastic myopathy? *J Neurooncol.* 2009; 93: 437–438.
16. Wegener S., Bremer J., Komminoth P., Jung H.H., Weller M. Paraneoplastic necrotizing myopathy with a mild inflammatory component: A case report and review of the literature. *Case Rep Oncol.* 2010; 3: 88–92.
17. Bese N.S., Ozguroglu M., Dervisoglu S., Kanberoglu K., Ober A. Skeletal muscle: unusual site of distant metastasis in gastric carcinoma. *Radiat Med.* 2006; 24: 150–153.
18. Maeng C.H., Park J.S., Lee S.A. i wsp. Radiation recall phenomenon presenting as myositis triggered by carboplatin plus paclitaxel and related literature review. *J Cancer Res Ther.* 2014; 10: 1093–1097.
19. Kobos J. Nowotwory wieku rozwojowego. W: *Onkologia*. Kordek R. (red.). Via Medica, Gdańsk 2006: 238–242.
20. Emeryk-Szajewska B., Strugalska-Cynowska H.M. Miastenia i zespoły miasteniczne. W: *Choroby nerwowo-mięśniowe*. Hausmanowa-Petrusewicz I. (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2005: 251–270.
21. Sharp L., Vernino S. Paraneoplastic neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 2012; 46: 841–850.
22. Sonderen A., Wirtz P.W., Verschuuren J.J., Titulaer M.J. Paraneoplastic syndromes of the neuromuscular junction: therapeutic options in myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and neuromyotonia. *Curr Treat Options Neurol.* 2013; 15: 224–239.
23. Suzuki S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). *Brain Nerve* 2010; 62: 419–426.
24. Pretorius E., Struwig W. Stiff person syndrome (SPS): Literature review and case report. *S Afr J Psych.* 2013; 19: 228–231.
25. Georgian-Smith D., Ellis G.K., Kraft G.H., Amphiphysin Paraneoplastic Syndrome: A Delayed Diagnosis of Breast Carcinoma. *The Breast Journal* 2003; 9: 316–318.
26. Miller T., Layzer R. Muscle cramps. *Muscle Nerve* 2005; 32: 431–442.
27. Dreyer L., Mellemkjaer L., Kendall S., Jensen B., Daneskiold-Samsøe B., Bliddal H. Increased cancer risk in patients referred to hospital with suspected fibromyalgia. *J. Rheumatol.* 2007; 34: 201–206.